

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, доцента, професора кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика **Цепколенка Володимира Олександровича**

на дисертаційну роботу Гордої Інни Ігорівни на тему

«Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради, утвореної при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Медико-соціальна проблема алопеції залишається надзвичайно актуальною в сучасній дерматології. Гніздова алопеція (ГА) є найбільш поширеною хворобою аутоімунного походження з нерубцевим типом втрати волосся: від поодиноких вогнищ до повного випадіння волосся (Alkhalifah A. et al, 2010; Trueb R.M, Dias M, 2018)

Епідеміологічні данні свідчать, що 1-2% всього населення хворіють на гніздову алопецію один раз протягом життя (Gilhar A, Kalish RS, 2006; You HR, Kim SJ, 2017). Важливо відмітити, що середній вік початку захворювання становить 25-27 років (Sperling LC, 2016), це - працездатна молодь, яка активно залучена у всі сфери суспільного життя. Втрата волосся призводить до соціальної, професійної дезадаптації хворого, значних витрат на лікування, знижує якість життя пацієнтів.

Етіологія та патогенез ГА мають багато дискусійних моментів. Для ГА характерна велика частота розвитку супутніх патологій: найчастіше зустрічаються атопічний дерматит, метаболічний синдром (МС),

залізодефіцитна анемія, захворювання щитоподібної залози, психіатричні захворювання, дефіцит вітаміну D (Lee S et al,2019).

Розповсюдження МС вважають «епідемією ХХІ століття»: за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 30% жителів планети страждають МС (Lemche E et al,2016). Вплив МС на перебіг захворювання доведено у хворих на андрогенну алопецію, вітиліго.

Такі дані у хворих на гніздову алопецію обмежені і не мають високої доказової бази. Доцільно проведення комплексного обстеження хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом, із дослідженням порушень ліпідного та вуглеводного обмінів.

Для розробки алгоритму ефективного лікування хворих на гніздову алопецію необхідно враховувати клінічний поліморфізм, патогенетичні та патоморфологічні особливості захворювання.

Причини дисморфогенезу волосяних фолікулів недостатньо вивчені. Стан тканинного гомеостазу в здоровому анагеновому ВФ підтримується за рахунок балансу між процесами проліферації, диференціювання та апоптозу клітин. Обґрунтованим є вивчення автором стану тканинного гомеостазу на основі розподілу ключових молекул Ki67, bcl-2, casp-3, CD31 у хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом та необтяженим перебігом захворювання.

На сьогодні відсутній чіткий алгоритм лікування ГА, асоційованої з метаболічним синдромом, що вимагає розробки патогенетичної терапії з урахуванням виявлених метаболічних зрушень.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дослідження Гордої Інни Ігорівни, метою якого обрано «підвищення ефективності лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних особливостей, біохімічних показників метаболічних порушень, дерматоскопічних, патоморфологічних та імунологістопатологічних змін в ураженій шкірі».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика (офіційна назва на момент виконання) на тему: «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» (№ держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019рр.) та науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної діагностики НУОЗ України на тему «Удосконалення діагностики, лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» (№ держреєстрації 0120U104259, строки виконання 2020-2024 pp.). Гордо І.І є співвиконавицею означеної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Гордої І.І. виконана на сучасному науково-методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, забезпечується достатнім обсягом обстеження (149 осіб, віком від, 18 до 80 років, хворих на гніздову алопецію, сучасною статистичною обробкою отриманих результатів, що переконливо доводить достовірність отриманих даних).

Результати роботи ґрунтуються на матеріалах власних досліджень. Висновки та рекомендації достатньо аргументовані.

Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Таким чином, великий обсяг клінічного матеріалу, сучасність методів дослідження та статистичної обробки дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки і рекомендації обґрунтованими і достовірними.

Наукова новизна результатів проведених досліджень.

Найбільш важливими здобутками дисертаційного дослідження, що мають вагому наукову новизну, вважаю: встановлення клінічних особливостей перебігу гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом; дослідження кореляційних взаємозв'язків між тяжкістю проявів метаболічного синдрому та перебігом гніздової алопеції.

Автором вперше статистично доведено, що збільшення компонентів МС має пряму кореляцію з підвищенням значень їх показників та посиленням тяжкості перебігу ГА.

Дисертанткою вперше визначені рівні експресії імуногістохімічних маркерів (Ki-67, bcl 2, casp 3, CD 31) в ураженій шкірі хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, отримані дані про вплив метаболічних зрушень на зниження репаративних можливостей ушкоджених тканин, зберігання в хронічній стадії активного апоптозу (негативна прогностична ознака), значне порушення тканинного гомеостазу.

Вперше науково обґрунтовано та розроблено комплексне патогенетичне лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, із включенням до базової терапії препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Практичне значення одержаних результатів.

Автор удосконалила алгоритм діагностики хворих на середньотяжку та тяжку форми ГА шляхом включення в обстеження показників вуглеводного та ліpidного обмінів .

Розроблено та впроваджено в практику комплексне патогенетичне лікування хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом, із використанням базової терапії та препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Результати наукових досліджень стали основою практичних рекомендацій.

Отримані в науковому дослідженні дані можуть бути використані в практичній діяльності дерматовенерологів, лікарів сімейної медицини, дерматопатологів; у процесі навчання лікарів у медичних університетах .

Використання удосконалених алгоритмів діагностики та лікування хворих на гніздову алопецію з МС покращить якість життя пацієнтів та зменшить економічні витрати на менеджмент захворювання.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику закладів охорони здоров'я: КНП «Дерматовенерологія», м. Київ; КНП «Обласний медичний клінічний шкірно-венерологічний центр» Закарпатської обласної ради; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради; ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації.

Дисертацію побудовано за класичним типом та викладено на 174 сторінках машинописного тексту. Роботу документовано 34 таблицями та ілюстровано 49 рисунками. Відповідно до вимог оформлення дисертацій (наказ Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.), наукова робота Гордої І.І складається з 2-х анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 151 джерело (зокрема 148 із них – публікації латиницею, 3- публікації кирилицею). Назва дисертаційної роботи відповідає її змісту, мета та завдання – аргументовані.

Дисертаційна робота написана державною мовою.

У **вступі** чітко обґрутовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка конкретизувалася у наступних завданнях, встановлено об'єкт та предмет дослідження. Аргументовано систему використаних в роботі сучасних дослідницьких методів. Висвітлені новизна та практична значущість роботи.

Перший розділ дисертації «Дискусійні питання впливу метаболічного синдрому на клінічний перебіг гніздової алопеції» присвячений аналізу сучасних наукових вітчизняних та зарубіжних публікацій за темою дисертаційної роботи, з переважним використанням джерел за останні 5-10 років.

Автор представила сучасні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез та клінічний перебіг захворювання, виклада власні роздуми щодо дискусійних питань. Особливу увагу дисертантка надала аналізу механізмів розвитку автоімунних процесів при ГА. Однією з найбільш обговорюваних тем у сучасній медицині – є вплив метаболічних порушень на розвиток хронічних запальних процесів в організмі. Автор цікаво представила сучасне бачення цієї тематики.

Дисертанткою проаналізовані сучасні принципи та схеми лікування гніздової алопеції.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» представлені дизайн дослідження, клінічні характеристики пацієнтів. Використаний автором сучасний комплекс діагностичних методів повністю відповідає характеру і завданням наукової роботи.

Достатня кількість проведених досліджень та сучасні статистичні методи обробки даних дозволяють провести достовірну оцінку отриманих результатів.

Результати власних досліджень викладені послідовно та вичерпно, з обов'язковим переліком опублікованих здобувачем наукових праць щодо результатів, висвітлених у відповідному розділі.

У третьому розділі «Клінічні та дерматоскопічні особливості перебігу гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом» автор представляє порівняльну характеристику перебігу ГА з метаболічним синдромом в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Обґрунтовано приходить до висновку, що метаболічний синдром негативно впливає на перебіг гніздової алопеції : у більшості випадків сприяє переходу в хронічну стадію, збільшує тривалість захворювання, посилює тяжкість перебігу.

Цінним для лікарів практиків є висновок, що використання дерматоскопії є важливим для встановлення діагнозу, визначенням стадії захворювання ГА (активної або хронічної),) контролю за процесом лікування, проте не виявляє особливостей ушкоджених ділянок у хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом і з необтяженим перебігом

Четвертий розділ «Кореляційні взаємозв'язки між тяжкістю прояву метаболічного синдрому та тяжкістю перебігу гніздової алопеції» присвячено аналізу показників порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГА з метаболічним синдромом у залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

Важливим є дослідження кореляційного зв'язку між тяжкістю прояву метаболічного синдрому та тяжкістю перебігу гніздової алопеції, що дає можливість стверджувати, що тяжкість перебігу ГА, асоційованої з метаболічним синдромом, має пряму кореляцію із збільшенням компонентів МС та підвищеннем значень їх показників. Отримані дані підтверджені сучасними статистичними методами.

У п'ятому розділі «Патогістологічні особливості ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом» описані морфологічні зміни ураженої шкіри хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом. Вперше автор представляє дані імуногістохімічного дослідження біоптатів шкіри з визначенням ключових молекул проліферації та

апоптозу Ki-67, bcl 2, casp 3, CD 31. Отримані дані свідчать про зменшення можливості репарації ушкоджених тканин, зберігання в хронічній стадії активного апоптозу, порушення тканинного гомеостазу у хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом, що є важливим для створення прогнозу перебігу хвороби. Розділ дуже гарно ілюстровано.

У розділі «Оцінка ефективності комплексної патогенетичної терапії хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності» автор обґрунтуете призначення комплексного патогенетичного лікування хворим на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом (в залежності від кількості компонентів МС) та аналізує його ефективність.

Включення статинів та а-ліпоєвої кислоти до базової терапії хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом дозволяє досягти значного поліпшення клінічного стану хворих, подовжити період ремісії, досягти цільових рівнів ліпідів та зменшення рівня глюкози, покращити якість життя пацієнтів.

Шостий розділ «Аналіз та узагальнення результатів» присвячено підсумку проведених досліджень, глибокому аналізу отриманих результатів, їх порівнянню з даними сучасних наукових публікацій.

Висновки дисертаційної роботи відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації сприятимуть підвищенню ефективності лікування хворих на ГА з метаболічним синдромом лікарями дерматовенерологами та лікарями сімейної медицини.

Список літератури містить 151 джерело та відповідає вимогам ДАК. Переважають джерела за останні 10 років.

Представлена дисертаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Дисертантка дотримувалась принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «Шкірні та венеричні хвороби» від 14.11.23 р. (протокол № 1). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плаґіату, самоплаґіату, фабрикації, фальсифікації.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові праці, серед яких 3 статті опубліковані у наукових фахових періодичних виданнях України, 1 стаття внесена до міжнародної бази Scopus.

Результати досліджень і основні наукові положення викладені в опублікованих працях, які є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі; висвітлюють основні положення дисертації, висновки, рекомендації.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

1. Виявлено окремі стилістичні та граматичні помилки.
2. В критерії виключення потрібно додати пункт: наявність супутньої патології в стадії суб -і декомпенсації.

Вказані недоліки принципово не впливають на якість проведеного дослідження та на загальну позитивну оцінку роботи. Наукова робота є самостійною, завершеною, має вагоме теоретичне і практичне значення.

У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Чи збігаються отримані Вами результати стосовно оцінки ефективності використання дерматоскопічного методу для виявлення особливостей перебігу ГА з метаболічним синдромом з даними літератури?

2. Чи виявлялись у Ваших пацієнтів побічні дії на прийом розувастатину?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Гордої Інни Ігорівни «Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом», є завершеним самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертаційна робота може бути допущеною до офіційного захисту.

Професор кафедри дерматовенерології,
алергології, клінічної та лабораторної імунології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика,

доктор
В.О.Цепколенко

медичних

наук,

доцент

